



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/70, A61M 35/00, 37/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/35564 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Oktober 1997 (02.10.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01252 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. März 1997 (12.03.97) (30) Prioritätsdaten: 196 11 684.8 25. März 1996 (25.03.96) DE 197 08 674.8 4. März 1997 (04.03.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Ir- licher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): VON KLEINSORGEN, Reinhard [DE/DE]; Benzenhahn 14, D-56170 Bendorf (DE). VON KLEINSORGEN, Britta [DE/DE]; Benzenhahn 14, D- 56170 Bendorf (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SI, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i>
(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM WITH SMALL APPLICATION-AREA THICKNESS AND GREAT FLEXI- BILITY, AND PRODUCTION PROCESS (54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT GERINGER APPLIKATIONS DICKE UND HOHER FLEXIBILITÄT SOWIE HERSTELLUNGSVERFAHREN (57) Abstract A transdermal therapeutic system to release active agents to a substrate is characterised by the composition of the system of a substrate (1) bearing a separating layer (2), a film (3) containing the active agent and a release-coated protective layer (4), in which the separating layer (2) consists of a material, the bond of which to the film (3) can be released. Such systems can be produced by printing technology to have small thickness and great flexibility, where the substrate/separation layer complex may be replaced by a release-coated substrate. Problems of disposal are reduced by a printing process restricting the active agent-containing region to the application area. (57) Zusammenfassung Ein transdermales therapeutisches System zur Abgabe von Wirkstoffen an ein Substrat ist gekennzeichnet durch die Zusammensetzung des Systems aus einer mit einer Trennschicht (2) versehenen Trägerschicht (1), einer den Wirkstoff enthaltenden Filmschicht (3) und einer abhäsiv ausgerüsteten Schutzschicht (4), wobei die Trennschicht (2) aus einem Material besteht, dessen Verbund mit der Filmschicht (3) aufgehoben werden kann. Drucktechnisch lassen sich solche Systeme mit geringer Applikationsdicke und hoher Flexibilität herstellen, wobei alternativ zum Träger/Trennschicht-Komplex ein abhäsiv ausgestaltetes Substrat vorgesehen werden kann. Ein den wirkstoffhaltigen Bereich auf die Applikationsfläche begrenzendes Druckverfahren mindert Entsorgungsprobleme.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Transdermales therapeutisches System mit geringer
Applikationsdicke und hoher Flexibilität sowie
Herstellungsverfahren

B E S C H R E I B U N G

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an menschliche oder tierische Haut, das sich durch geringe Applikationsdicke und hohe Flexibilität auszeichnet, sowie dafür geeignete Herstellungsverfahren.

Systeme zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an menschliche oder tierische Haut sind unter anderen als sogenannte Transdermale Therapeutische Systeme (TTS) oder "Transdermal Delivery Systems" (TDS) bekannt.

Bei diesen Systemen wird nach Aufbau und Art der Wirkstofffreisetzung zwischen sogenannten Beutel- oder Reservoir-Systemen und Matrix-Systemen unterschieden. Im ersten Fall bestehen solche Systeme aus einem Wirkstoff beinhaltenden flachen Beutel dessen eine Seite für Wirk- und Hilfsstoffe undurchlässig und dessen gegenüberliegende Seite als Steuermembran semipermeabel ausgebildet und zwecks Haftung auf der Haut mit Kleber beschichtet ist. Infolge seines komplizierten Aufbaus ist die Herstellung des Systems sehr aufwendig, da die Einzelkomponenten separat hergestellt und dann zu einem System zusammengefügt werden müssen.

Weiterhin sind aufgrund der Dicke des Systems die Trageigenschaften beeinträchtigt. Außerdem besteht bei Beutel-Systemen die Gefahr des sogenannten "Drug Dumping", d.h. der plötzlichen weitgehenden Freisetzung des Wirkstoffes an die Haut, z.B. infolge physikalischer Zerstörung der Membran bzw. des Beutels. Die EP 0 285 563 beschreibt z.B. ein transdermales therapeutisches System

dieser Art für die kombinierte Applikation von Oestrogenen und Gestagenen.

Aus der US-PS 4 624 665 sind Systeme bekannt, die im Reservoir den Wirkstoff in mikroverkapselter Form enthalten. Das Reservoir ist eingebettet zwischen Rückschicht und Membran. Der Rand des Systems ist mit einem Haftkleber ausgerüstet.

Aufbau und die Herstellung dieses Systems sind sehr kompliziert, da der Wirkstoff mikroverkapselt und homogen verteilt werden muß, um dann zwischen Rückschicht und Membran eingebettet zu werden. Außerdem muß das System mit einem klebenden Rand versehen und mit einer Schutzschicht abgedeckt werden.

Matrix-Systeme bestehen üblicherweise aus einer für Wirk- und Hilfsstoff undurchlässigen, der Haut abgewandten Rückschicht und einer Kleberschicht, in der Wirkstoff verteilt ist. Zum Schutz der Kleberschicht ist diese mit einer abhässig ausgestatteten Schutzfolie versehen, die vor der Applikation entfernt werden muß. Ein solches System ist in der DE-OS 20 06 969 beschrieben, bei dem empfängnisverhütende Substanzen in die Klebstoffkomponente oder den Klebstofffilm eingearbeitet sind. Aus dieser Schrift ist zu entnehmen, daß der Klebstofffilm ein Acrylat sein kann.

Matrix-Systeme weisen allgemein den Nachteil auf, daß sie ähnlich wie Etiketten ausgehend von einem selbstklebenden Laminat auf einer abhässig ausgerüsteten Schutzschicht ausgestanzt werden. Die Stanzlinge auf der Schutzschicht werden in einem weiteren Schritt vereinzelt, um so das fertige TTS darzustellen. Die Bereiche zwischen den einzelnen Stanzlingen, bestehend aus wirkstoffhaltiger Kleberschicht und Rückschicht, sind als wirkstoffhaltiger Abfall zu entsorgen. Lösungen zur Vermeidung dieses Abfalls sind beispielsweise aus der DE 39 39 376, und der DE 29 08 432 sowie aus der EP 0 400 078 B1 bekannt.

Nachteilig ist bei bekannten Matrix-Systemen eine durch das Herstellungsverfahren und die Art der Applikation bedingte Dicke des Systems, welche die Flexibilität des Systems und damit dessen Trageigenschaften in unerwünschter Weise beeinträchtigt, wogegen der Tragecomfort des Systems mit abnehmender Dicke zunimmt.

Weiterhin weisen bekannte Matrix-Systeme insofern technische Grenzen auf, als es mit ihnen nicht gelingt, gleichzeitig oder in zeitlicher Folge alternative Dosierungen, Wirkstoffkonzentrationen oder unterschiedliche chemische Zusammensetzungen des Systems anzubieten, die sich durch den Wirkstoff oder eine spezielle Wirkstoffkombination voneinander unterscheiden und eine gewünschte zeitlich oder örtlich unterschiedliche Applikation mehrerer Wirkstoffe ermöglichen.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein transdermales therapeutisches Matrix-System anzugeben, welches die vorgenannten Nachteile und Schwierigkeiten vermeidet und aufgrund verminderter Dicke sehr gute Flexibilität und damit verbesserte Trageigenschaften aufweist, und dabei die Herstellung von sogenannten "Multi-Dose"-Einheiten ermöglicht, die aus mehreren abteilbaren "Single-Dose"-Systemen bestehen. Diese können sich hinsichtlich der Parameter Wirkstoffart/Wirkstoffkonzentration/Systemfläche/Systemdicke/chemische Zusammensetzung des Systems unterscheiden und sind damit in der Lage sind, mittels einer "Multi-Dose"-Einheit gleichzeitig oder in zeitlicher Folge alternative Dosierungen anzubieten.

Die Lösung der Aufgabe wird bei einer Vorrichtung zur Abgabe von Wirkstoff an ein Substrat mit der Erfindung durch eine Ausgestaltung entsprechend den kennzeichnenden Merkmalen von Anspruch 1 erreicht.

Damit wird die vorliegende Erfindung den Ansprüchen der Aufgabenstellung gerecht, indem sie ein System zur Verfügung stellt, welches aufgrund seiner geringen Dicke infolge guter Flexibilität verbesserte Trageigenschaften aufweist. Außerdem gestattet die dem erfindungsgemäßen System zugrundeliegende Herstelltechnologie die Herstellung von sogenannten "Multi-Dose"-Einheiten, die aus abteilbaren "Single-Dose"-Systemen bestehen. Diese "Single-Dose"-Systeme einer "Multi-Dose"-Einheit können gleich oder unterschiedlich und die Unterschiede verursachenden Parameter können

- Art des Wirkstoffs,
- Konzentration des Wirkstoffs pro System,
- Fläche eines Systems,
- Dicke eines Systems und
- chemische Zusammensetzung des Systems

sein.

Damit wird ermöglicht, mittels einer "Multi-Dose"-Abgabereinheit gleichzeitig oder in zeitlicher Folge alternative Dosierungen anzubieten. Als "Multi-Dose"-Einheiten entsprechend der vorliegenden Erfindung können auch "Single-Dose"-Systeme vorgesehen werden, die sich durch den Wirkstoff selbst und durch Wirkstoffkombinationen voneinander unterscheiden, wodurch eine bestimmte gewünschte zeitlich unterschiedliche Applikation mehrerer Wirkstoffe ermöglicht wird.

Damit bietet das erfindungsgemäße System eine kostengünstigere Alternative zu den bisherigen Systemen an.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß sich das Prinzip der sogenannten "Decalcomanias" = "Decals" bzw. "Tattoos" als Wirkstoffträger bzw. Applikationssysteme zur transdermalen Therapie besonders gut eignen. Der Begriff "Tattoo", ehemals in Verbindung mit "künstlerischer"

Pigmentierung der Haut verwendet, hat sich in der Literatur auch für den Einsatz von "Decalcomanias" zu Dekorationszwecken durchgesetzt.

"Decals" sind z.B. aus der Keramikindustrie bekannte "Abzieh-" oder "Abschiebebilder" für Dekorierungszwecke. Sie bestehen aus einem mit einer lösemittellöslichen Trennschicht versehenen Papierträger, auf dem Lackschichten aufgebracht sind. Vor bzw. während des Zusammenführens der Lackschicht mit dem Steingut wird das Papier mit Lösemittel angefeuchtet, wobei die Trennschicht in Lösung geht. Die Lackschicht kann jetzt vom Papierträger abgeschoben werden, um ihren Platz auf dem zu dekorierenden Substrat zu finden. Der Verbund kann durch Einbrennen verstärkt werden.

Ein Decal zur transdermalen Anwendung von Wirkstoffen hat vorteilhaft folgenden Aufbau:

Auf einer Trägerschicht, bestehend entweder aus einem Papier, einem Gewebe, einem Vlies oder einer für Lösungsmittel durchlässigen Polymerschicht, z.B. einer Polymermembran, ist eine lösliche Trennschicht aufgebracht. Die Differenzierung dieses Laminats in zwei Einzelschichten kann durch eine Sperrschicht unterstützt werden, die verhindert, daß beim Auftragen der Trennschicht Bestandteile in die Trägerschicht gelangen.

Wesentlich ist eine kapillaraktive unlösliche Trägerschicht, die mit einer löslichen Trennschicht versehen ist. Die Dicke der Trägerschicht liegt im Bereich von 20 - 200 μm , vorzugsweise 50-120 μm und in einer bevorzugten Form bei 60 - 90 μm . Die Trennschicht weist eine Dicke von 5 - 50 μm , vorzugsweise 20 - 40 μm auf. Auf die mit der Trägerschicht verbundenen Trennschicht ist eine wirkstoffhaltige Filmschicht aufgebracht. Diese kann ein Laminat sein, dessen Einzelschichten unterschiedlich sein können. So kann z.B. die der Trennschicht zugewandte Schicht des Laminats wirkstofffrei sein. Um einen besseren Verbund mit der Haut zu erzielen, kann die der Trennschicht

abgewandte Schicht des Laminats klebend ausgestattet sein. Die einzelnen Schichten des Laminates können hinsichtlich ihres Polymergrundkörpers gleich oder unterschiedlich sein. Bei einer "Multi-Dose"-Einheit ist die mit der Trennschicht versehene Trägerschicht mit mehreren flächenförmigen inselartigen Bereichen der wirkstoffhaltigen Filmschicht bedruckt. Als Druckverfahren eignen sich alle dem Fachmann bekannte Druckverfahren bzw. Sprühverfahren oder Düsenauftragsverfahren, die es gestatten, eine wirkstoffhaltige Filmschicht mit der geforderten Gewichtskonstanz aufzutragen.

Die wirkstoffhaltige Filmschicht kann dabei in einem oder mehreren Einzeldruckschritten aufgetragen werden, wobei ähnlich wie bei einem Mehrfarbendruck auch Teilbereiche des Vordruckes bedruckt werden können.

Bei der erfindungsgemäßen Ausführungsform hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Filmschicht durch Siebdruck aufzutragen. Hierdurch ist es möglich, auf einem Trägerabschnitt mehrere in ihrer Größe unterschiedliche inselartige wirkstoffhaltige Filmschichtbereiche aufzutragen, die sich ähnlich wie bei einem "Mehrfarbendruck" in Ihrer Zusammensetzung, Schichtstärke und Wirkstoff (unterschiedliches Pigment) unterscheiden.

Aufgrund der äußerst geringen Dicke und optimaler Flexibilität ist das erfindungsgemäße System im Gegensatz zu herkömmlichen Systemen geeignet, auch auf schwierige Stellen des Körpers dauerhaft appliziert zu werden, z.B. am Bereich des Ohres, am Genitalbereich oder an Fuß- und Fingernägeln. Die Dekormöglichkeiten erlauben ebenfalls ein Tragen auf Körperoberflächen, die von Kleidung nicht abgedeckt sind.

In einer besonderen Ausführungsform, in der die Filmschicht keine zusätzliche Haftkleberschicht trägt, weist ein Schichtbereich der Filmschicht auf der der Trennschicht gegenüberliegenden Seite zum Zeitpunkt der Applikation

Eigenklebrigkeit auf. Dies wird dadurch erreicht, daß der Schichtbereich während der Auflösung der Trennschicht mit angefeuchtet wird und die angequollenen Bereiche der polymeren Filmschicht klebende Eigenschaften erhalten, die einen Verbund mit der Haut ermöglichen, jedoch auf der der Haut abgewandten Seite der Filmschicht nach Abdunsten des Lösungsmittels verloren gehen.

Die Dicke der Filmschicht liegt im Bereich von 5-50 μm , vorzugsweise 5-30 μm und in einer besonderen Ausführungsform 10-25 μm .

Die oben aufgeführte Filmschicht bzw. die einzelnen Filmschichtbereiche oder Filmschichtinseln flächenabdeckend mit einer Schutzschicht, die abhässig ausgestattet sein kann, abgedeckt. Bei inselartiger Ausführungsform der Filmschichtbereiche auf einer gemeinsamen Trägerschicht im "Multi-Dose"-System kann die Schutzschicht und die Trägerschicht im Bereich zwischen den "Inseln" perforiert sein, um Teilbereiche als "Single Dose" durch Abreißen aus dem Gesamtsystem entnehmen zu können. Die Dicke der Schutzschicht liegt im Bereich von 50 - 100 μm .

Zwecks Applikation wird die Schutzschicht des Systems entfernt und die Filmschicht mit Trägerschicht derart auf die Applikationsstelle aufgebracht, daß die Trägerschicht von der Applikationsstelle abgewandt ist, worauf die Benetzung mit Lösemittel erfolgt. In einer bevorzugten Ausführungsform wird als Lösemittel Wasser eingesetzt. Aufgrund der Kapillareigenschaften des Trägers gelangt das Wasser an die für diesen Fall wasserlöslich ausgebildete Trennschicht, die in ihrem an- beziehungsweise aufgelösten Zustand den Verbund zur Filmschicht verliert, so daß die Trägerschicht von der Filmschicht abgezogen werden kann und die Filmschicht auf der Applikationsstelle verbleibt.

Für den Fall, daß die Trennschicht wasserlöslich ausgestattet ist, stellt sie chemisch z.B. ein Saccharid

bzw. ein Polysaccharid, ein Polyhydroxyalkohol, Polyvinylpyrrolidon oder ein anderes in Wasser lösliches Polymer wie Polyethylenglykol oder Gelatine dar. Für den Fall, daß die Trennschicht fettlöslich ausgestattet ist, stellt sie chemisch ein Triglycerid oder ein Wachs dar. In einer besonderen Ausführungsform kann hier die Trennschicht derart ausgestattet werden, daß sie unter Wärmeeinwirkung flüssig wird und dadurch den Verbund zur Filmschicht verliert.

Die Filmschicht kann aus filmbildenden Polymeren bestehen. Es kommen in Betracht: Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat 60:40, Ethylcellulose, Acryl- und Methacrylsäureester-Copolymerisate mit Tritmethyammoniummethacrylat, Copolymerisate von Dimethylaminomethacrylsäure und neutralen Methacrylsäureestern, Schellack, Celluloseacetatphtalat, Hydroxypropylmethylcellulosephtalat, Polymerisate von Methacrylsäure und Methacrylsäureestern, Acrylsäureäthylester-Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat 70:30, Methacrylsäure-Acrylsäuremethylester-Copolymerisat 50:50, Gelatine, Polyvinylacetat, Methacrylat, Acrylatdispersionen, Polyether-Polyamid-Block-Copolymer, Polyethylen-Methyl-Methacrylat-Block-Copolymer, Polyurethane, Polyester-Block-Copolymere, Polyisobutylene-Styrol-Styrol-Copolymere, Styrol-Butadien-Styrol-Isopren-Copolymere, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere, Polyamid, Nitrocellulose sowie dem Fachmann bekannte weitere Lack- bzw. Filmbildner. Der Zusatz von Weichmachern zu diesen Filmbildnern ergibt sich zwangsläufig entsprechend der geforderten notwendigen Flexibilität des Films.

Diese Filmschicht kann in Form eines Laminats durch unten aufgeführte Bestandteile in der der Applikationsstelle

zugewandten Schicht haftklebend ausgeführt sein. Als Bestandteile in diesem Sinne eignen sich alle dem Fachmann bekannten handelsüblichen Kleber, die auch zur Wundversorgung in Form von Verbänden und Pflastern eingesetzt werden, wie z.B. Kleber auf der Basis von Acrylaten, Polyisobutylen, Polyurethanen, Silikonen etc. Die Schutzschicht bestehend aus einem mit einem Silikonharz beschichteten Papier oder Polymer, ist dem Fachmann in unterschiedlichen Ausführungsformen bekannt und im einschlägigen Handel als Kleberschutzschicht oder "Release-Liner" mit einer dem Kleber angepaßten Silikonisierung zu beziehen.

Die in das System einstanzbare Perforation stellt eine gesonderte Systemvariante dar, die gestattet, eine Einheit mit mehrerer gleichen oder unterschiedlichen Dosierungen und Wirkungszeiträumen zu erhalten. Dies ist insbesondere dann sinnvoll, wenn ein oder mehrere Arzneimittel oder Kombination über einen bestimmten Zeitraum in einer bestimmten Dosisstärke verabreicht werden sollen. So kann die Trägerschicht mittels Siebdruck mit gleichen oder unterschiedlichen Arzneimittel und oder Arzneimittelkombinationen in Form von voneinander beabstandeten Arealen bedruckt sein.

Gewünscht wird dies z.B. bei der cyclischen Hormonbehandlung mit Estradiol oder Gestagenen.

Unter der Bezeichnung "Wirkstoffe" im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung werden chemische Elemente, organische und anorganische Verbindungen verstanden, die aus den sie enthaltenden Bestandteilen der gattungsgemäßen Vorrichtung herauswandern können und dadurch einen angestrebten Effekt hervorrufen. Unter den Anwendungsgebieten der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist die Human- und Tiermedizin sowie die Anwendung an Pflanzen von besonderer Bedeutung.

Die abzugebenden Wirkstoffe dienen vorzugsweise der dermalen Behandlung lokaler Hauterkrankungen, der intra- und transdermalen Behandlung von Erkrankungen, der Wundbehandlung oder der Pflege der Haut in kosmetischen Zubereitungen. In einer besonderen Ausführungsform dient die Filmschicht als Träger von leicht flüchtigen Wirkstoffen, die nach außen, d.h. in Richtung der der Haut abgewandten Seite abgegeben werden. Hier sind ebenfalls Geruchsstoffe wie Parfümöle einbezogen, die einen Wirkstoffcharakter im weitesten Sinne besitzen (olfaktorische Stoffe).

Zur dermalen Behandlung lokaler Hauterkrankungen werden Lokalanästhetika, Lokalantibiotika, Antiseptika, Antimykotika, Antihistaminika und juckreizstillende Arzneistoffe, Keratolytika und ätzende Arzneistoffe, Virustatika, Antiskabiesmittel, Steroide, sowie verschiedene Substanzen zur Behandlung von Akne, Psoriasis, Lichtdermatosen oder Präcancerosen verwendet. Zu den Wirkstoffen, die intradermal applizierbar sind gehören z.B. steroidale und nichtsteroidale Antirheumatika, Lokalanästhetika, durchblutungsfördernde Substanzen oder Vasoprotektoren und -konstriktoren zur Behandlung von Gefäßerkrankungen sowie Wirkstoffe zur Beeinflussung von Vorgängen im Unterhautfettgewebe. Zu transdermal applizierbaren Wirkstoffen gehören z.B. Analgetika, Antiarrhythmika, Narkotika und deren Antagonisten, Neuroleptika, Hormone bzw. Hormonersatzstoffe, Antidepressiva, Tranquillantien, Hypnotika, Psychostimulantien, Antiparkinsonmittel, Ganglienblocker, Sympatomimetika, Alpha-Sympatholytika, Beta-Sympatholytika, Antisymphathotonika, Antiasthmatica, Antiemetika, Appetitzügler, Diuretika oder Wirkstoffe zur Gewichtsreduzierung etc.. Bedingt durch die erfindungsgemäße geringe Schichtdicke des Systems gelten als bevorzugte Wirkstoffe diejenigen, die schon bei sehr geringer Konzentration ihre Wirkung zeigen.

Beispiele für diese bevorzugten Wirkstoffe sind Steroide wie Estradiol, Estriol, Progesteron, Norethisteron, Norethindron, Levonorgestrel und ihre Derivate sowie Ethynodioldiacetat, Norgestamat, Gestadene, Desogestrel, Demegestron, Promegestron, Testosteron, Hydrocortisone und deren Derivate; Nitro- Verbindungen wie Amylnitrat, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat; Amin- Verbindungen wie Nikotin, Chlorpheniramin, Terfenadin und Triprolidin; Oxicam-Derivate wie Piroxicam; Mucopolysaccharidasen wie Thiomucase; Opiode wie Buprenorphin, Morphin, Fentanyl sowie deren Salze, Derivate oder Analoge, Naloxon, Kodein, Dihydroergotamin, Lysergsäurederivate, Pizotilin, Salbutamol, Terbutalin; Prostaglandine wie die der PGA, PGB, PGE und PGF-Serie, z.B. Misoprostol und Enprostil, Omoeprazol, Imipramin; Benzamide wie Metoclopramine und Scopolamin; Peptide und Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF, PDGF etc.; Somatostatin; Clonidin; Dihydropyridine, wie Nifedipin, Nitrendipin, Verapamil, Diltiazem, Ephedrin, Propanolol, Metoprolol, Sprironolacton; Thiazide wie Hydrochlorothiazid und Flunarizin.

Zur Wundbehandlung werden blutstillende Wirkstoffe und wundreinigende Stoffe, wie beispielsweise Enzyme, Antiseptika, Desinfizientia und Antibiotika, schmerzstillende Mittel und anästhesierende Wirkstoffe sowie wundheilungsfördernde Wirkstoffe zur Anregung der Granulation, zur Induzierung der Gefäßbildung oder zur Förderung der Epithelisierung eingesetzt.

In einer bevorzugten Ausführungsform zur transdermalen Anwendung enthält die Filmschicht ein Steroidhormon, vorzugsweise Estradiol allein oder in Kombination mit anderen Arzneistoffen, das bei transdermaler Applikation zur Hormonsubstitution in der Postmenopause oder zur Behandlung der Osteoporose eingesetzt wird.

Andererseits kann die Vorrichtung zur Abgabe von Estradiol auch auf chronischen Wunden, beispielsweise Ulcera Cruris, zur Wundbehandlung eingesetzt werden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung enthält die Filmschicht pflanzliche Zubereitungen wie beispielsweise Extrakte oder Tinkturen. Diese können verwendet werden zur Behandlung lokaler Hauterkrankungen, wie beispielsweise Eichenrindenextrakt, Walnußextrakt, Arnikablütentinktur, Hamamelisrindenextrakt, Spitzwegerichextrakt, Stiefmütterchenextrakt, Thymian- oder Salbeiextrakt, zur Behandlung von geschädigter und verletzter Haut, wie beispielsweise Johanniskrauttinktur, Sonnenhutkrauttinktur, Kamillenblütenextrakt oder Ringelblumenblütentinktur, sowie zur Pflege von strapazierter und geschädigter Haut, wie beispielsweise Birkenblätterextrakt, Brennesselextrakt, Huflattichextrakt, Beinwelltinktur, Schachtelhalmextrakt oder Aloe Vera Extrakt.

Pflanzliche Zubereitungen können aus der Filmschicht aber auch abgegeben werden zur intradermalen Behandlung von Erkrankungen, wie beispielsweise Roßkastanien- und Mäusedornextrakte bei Venenleiden, oder Arnika-, Ringelblumen- und Capsicumextrakte und -tinkturen bei Prellungen, Verstauchungen oder Blutergüssen. Pflanzliche Zubereitungen im erfindungsgemäßen System können aber auch

in der transdermalen Therapie eingesetzt werden, so beispielsweise Ginsengextrakt bei Altersbeschwerden, Baldriantinktur, Melissen- und Hopfenextrakt zur Beruhigung bei Überreizung, Schlafstörungen und Streß, Cola- und Teeextrakte zur Erzielung einer anregenden Wirkung oder Weißdornextrakt zur Kreislaufstabilisierung.

In besonderen Fällen, in denen der Wirkstoff bzw. der Wirkstoffextrakt selbst filmbildende Eigenschaften besitzt, besteht die Filmschicht allein aus dem Wirkstoff bzw. dem entsprechenden Extrakt.

In einer bevorzugten Ausführungsform besteht die Filmschicht des erfindungsgemäßen Systems aus Tabakpulverextrakt. Eine derartige Vorrichtung kann von Rauchern verwendet werden als Alternative zu Tabak, Zigaretten und ähnlichen Rauchwaren. Dieses System ist auch für den Einsatz einer hier nicht erschöpfend aufgezählten Anzahl filmbildender pflanzlicher und tierischer Extrakte geeignet.

Eine weitere besondere Ausführungsform bezieht sich auf den Einsatz des erfindungsgemäßen Systems als Träger von Narkotika, Psychopharmaka und Mittel zur Behandlung von Alzheimer und seniler Demenz. Diese hochpotenten Arzneistoffe verlangen ein System mit gewährleisteten Trageeigenschaft über mehrere Tage und eine abfallfreie Herstellung. Diesen Forderungen werden durch das Siebdruckverfahren der wirkstoffhaltigen Filmschicht wie auch durch Flexibilität und Schichtdicke des Systems Rechnung getragen.

Erfindungsgemäß sind die einzelnen Filmschichtsegmente ebenfalls mit Hilfe des Siebdruckverfahrens in Form von Farben, Buchstaben, Zahlen, Datum, Codes, Piktogrammen etc. kennzeichenbar.

Daneben ergibt sich zwangsläufig die Möglichkeit der Einfärbung der Filmschicht durch lösliche Farbstoffe bzw.

Pigmente. Des weiteren ist auch die Möglichkeit eines vollkommen transparenten Systems gegeben.

Die Herstellung des erfindungsgemäßen Systems kann wie nachstehend beschrieben erfolgen:

Ein 150 g Papier ($100-200 \text{ g/m}^2$), hergestellt aus einem von Aluminiumsulfat freien Faserbrei, welcher als Füllstoff außer Stärke Kaolin enthält, wird oberflächlich mit einer Leimlösung bestrichen und getrocknet. Das Bestreichen erfolgt dabei derart, daß nur die Poren der äußersten Papierschicht abgedeckt werden.

Auf diesen so behandelten Papierträger wird mittels Rakel oder Rasterwalze eine Lösung aus Polyvinylalkohol aufgetragen. Anschließend wird getrocknet. Das so erhaltene mit der Trennschicht (Polyvinylalkohol) versehene Papier, welches zur weiteren Verwendung in Form von Rollen vorliegt, dient als Trägerschicht für den jetzt folgenden Druckvorgang, der in Form eines Siebdruckverfahrens vorgenommen wird. Je nach Design des Systems sind unterschiedlich viele Druckschritte und Druckschablonen erforderlich. Das in Figur 2 gezeigte Beispiels hat jedoch keinen einschränkenden Charakter. Mittels Siebdruck wird zuerst mit handelsüblicher Farbe der Name des Systems auf die Trägerschicht gedruckt.

Anschließend erfolgt die Bedruckung der nach der Applikation außen liegenden ersten Schicht der wirkstoffhaltigen Filmschicht. In dem hier dargestellten Beispiel handelt es sich um die Bedruckung mit einer wirkstofffreien Polyacrylatdispersion (Polyacrylate Dispersion 30 per Cent Ph.Eu.) mit 10 % Acetyltriisobutylcitrat, die nach dem Trocknungsvorgang einen $5 \mu\text{m}$ starken Film bildet. Die Schablone des Siebdruckauftrages ist so dimensioniert, daß durch diesen Druckvorgang flächenförmig das endgültige System definiert wird. Als nächstes erfolgt die Bedruckung der wirkstoffhaltigen Schicht, die direkt flächendeckend auf die Polyacrylatschicht erfolgt. Im folgenden sind Beispiele

für die Zusammensetzung dieses Druckmediums aufgeführt
(Gewichtsteile):

a)	Estriol	4
	N,N-Diethyl-m-Toluamid	4
	Aceton	50
	Eudragit E 30 D	40
	Plastoid E 35	10
b)	Buprenorphin	10
	Isopropyllanolat	10
	Plastoid E 35	65
c)	Estradiol	4
	Polyacrylate Dispersion	
	30 per Cent (Ph.Eu.)	100
	Triethylcitrat	4
	Propylenglycol	4
	Aceton	10
	Polyvinylpyrrolidon	4
	Lecithin	1
	Ethanol	20

Im Beispiel c) wird zusätzlich eine 5 µm Schicht mit
Plastoid E 35 aufgedruckt.

(Plastoid und Eudragit sind Handelsbezeichnungen der Rh öm
GmbH)

Nach dem Bedruckungsvorgang wird die letzte Schicht mit der
Schutzschicht versehen.

Einzelheiten, Merkmale und Vorteile der Erfindung werden nachfolgend anhand von Zeichnungen näher erläutert.

Es zeigen:

Figur 1: eine "Multi-Dose"-Einheit mit drei "Single-Dose"-Systemen im Schnitt;

Figur 2: eine schematische Herstellungsvorrichtung;

Figur 3: ein transdermales System nach der Erfindung im Schnitt;

Figur 4: ein anderes transdermales Kombinations-System, ebenfalls im Schnitt

In den Figuren bedeuten

- | | | |
|-------------|----|--|
| in Figur 1: | 1 | Trägerschicht |
| | 1b | Sperrschicht |
| | 2 | Trennschicht |
| | 3 | Filmschicht |
| | 3a | Kleberschicht |
| | 4a | Abhäsivschicht |
| | 4 | Schutzschicht |
| | 5 | Perforation |
| | | |
| in Figur 2: | 1 | Trägerschicht |
| | 2 | Trennschicht |
| | 3 | nicht klebend ausgerüstete dem Substrat abgewandte Schicht des Filmschichtlaminats |

- 3a wirkstoffhaltige Schicht des Filmschichtlaminats
- 3b Kleberschicht des Filmschichtlaminats
- 4 Schutzschicht

auf die durch einen Druckvorgang hergestellte Filmschicht (3) wird bei (a) durch Siebdruck (b) die Filmschicht (3a) auf die Trägerschicht (1) aufgebracht und bei (c) getrocknet. Bei (d) erfolgt ebenfalls durch Siebdruck der Auftrag der Filmschicht (3b), wobei diese in (e) getrocknet wird. Bei (f) wird die Schutzschicht (4) zukaschiert. Bei (g) erfolgt der Schneidvorgang zum fertigen System.

- In Figur 3:
- 1 Trägerschicht
 - 2 Trennschicht
 - 3a wirkstofffreie Kleberschicht
 - 3b wirkstofffreie Filmschicht
 - 3 wirkstoffhaltige Filmschicht
 - 4 Schutzschicht
 - 3a+3b+3 = Filmschicht Laminat

- In Figur 4:
- 1 Trägerschicht
 - 2 Trennschicht
 - 3c bildliche Darstellung
 - 3d wirkstoffhaltige Filmschicht
Wirkstoff 1
 - 3e wirkstoffhaltige Filmschicht
Wirkstoff 2
 - 4 Schutzschicht
 - 3c+3d+3e = Filmschicht Laminat

Selbstverständlich ist die verfahrenstechnisch und zur Erzielung dünn-schichtiger und flexibler Systeme besonders nützliche Art der drucktechnischen Erzeugung insbesondere engumrissener wirkstoffhaltiger Schichten nicht auf transdermale therapeutische Systeme beschränkt, die ausgehend von einer Trägerschicht mit einer Trennschicht erzeugt sind, die bei Applikation gelöst bzw. verflüssigt wird, so daß die Trägerschicht entfernt werden kann.

Es ist vielmehr möglich, flächenförmige Systeme zur Abgabe von Wirkstoffen an die Haut durch ein oder mehrere Druckverfahren zu erhalten. Dabei kann der erste Druckvorgang flächenmäßig die Größe des TTS determinieren; alternativ kann aber auch einer der folgenden Druckvorgänge die Größe des Systems determinieren. Der die Größe des Systems bestimmende Druckvorgang kann teilweise oder vollflächig auf einen abhäsiv ausgerüsteten Träger erfolgen.

Zweckmäßigerweise wird zumindest die Rückschicht des fertigen TTS und/oder die mit der Haut in Berührung kommende selbsthaftende Matrixschicht durch das Druckmedium ausgebildet, das im letzteren Fall einen oder mehrere Wirkstoffe aufweisen kann. Die als Druckschicht ausgebildete Rückschicht des TTS kann als Informationsträger zum Bedrucken mit Markierungen oder Kennzeichen ausgenutzt und/oder mit Farbgebung bedruckt werden. Die als Druckschicht ausgebildete Rückschicht des TTS kann mit einer abhäsiv ausgerüsteten Stützfolie versehen sein, deren Abhäsivität geringer ist als die des bedruckten Trägers.

Das heißt, die Erfindung umfaßt Systeme zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die menschliche oder tierische Haut auf der Basis von Systemen, die ausschließlich auf einem oder mehreren Druckverfahren basieren.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß sich z.B. die Verfahren der Bedruckung von T-Shirts mit Bildern oder Buchstaben insbesondere zwecks Erzielung einer ausreichenden flexiblen Schichtdicke auch zur Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) eignen, wenn man die Bedruckung nicht auf Gewebe oder Vlies, sondern auf ein abhässig ausgestattetes Substrat vornimmt. Transformierbar auf die Herstellung von kompletten TTS sind auch die Druckverfahren, die zur Herstellung von Abreibebuchstaben wie z.B. Letraset® eingesetzt werden.

Die Dicke des Substrats liegt ähnlich wie bei der mit Trennschicht versehenen Trägerschicht im Bereich von 20-200 µm, vorzugsweise 50-120 µm und in einer besonders bevorzugten Form 60-90 µm, und es ist z.B. durch eine silikonisierte Schicht abhässig ausgestattet. Um einen besseren Verbund mit der Haut zu erzielen, kann die dem Substrat anliegende Schicht der Druckmedien klebend ausgestattet sein. Die wirkstoffhaltige Filmschicht kann in einem oder mehreren Einzeldruckschritten aufgetragen werden, wobei ähnlich wie bei einem Mehrfarbendruck auch Teilbereiche des Vordruckes bedruckt werden können. Als Druckverfahren eignen sich wiederum alle dem Fachmann bekannten Druckverfahren, die es gestatten, eine wirkstoffhaltige Filmschicht mit einer geforderten Gewichtskonstanz einheitlich aufzutragen. Die einzelnen Schichten der einzelnen aufzudruckenden Druckschichten können hinsichtlich ihres Polymergrundkörpers gleich oder unterschiedlich sein. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, die Filmschicht durch Siebdruck aufzutragen. Hierdurch ist es möglich, auf einem Substrat mehrere in ihrer Größe unterschiedliche, inselartige wirkstoffhaltige Filmschichtbereiche zu erhalten, die sich ähnlich wie bei einem "Mehrfarbendruck" in ihrer Zusammensetzung, Schichtstärke und Wirkstoff (unterschiedliches Pigment) unterscheiden.

Die Dicke der Filmschicht liegt im Bereich von 5-50 µm, vorzugsweise 5-30 µm und in einer besonderen

Ausführungsform 10-25 μm , und ist von gummiartiger Konsistenz.

Zwecks Applikation wird das Substrat des Systems entfernt und das verbleibende System auf die Applikationsstelle aufgebracht.

Als Druckmedium kommen die weiter oben genannten filmbildenden Polymeren und Massen in Betracht.

Diese Filmschicht kann in Form eines Laminats durch unten aufgeführte Bestandteile in der der Applikationsstelle zugewandten Schicht haftklebend ausgeführt sein. Als Bestandteile in diesem Sinne eignen sich alle dem Fachmann bekannten handelsüblichen Kleber, die auch zur Wundversorgung in Form von Verbänden und Pflastern eingesetzt werden, wie z.B. Kleber auf der Basis von Acrylaten, Polyisobutylen, Silikonen etc.

Die Bezeichnung "Wirkstoffe" hat wiederum die gleiche Bedeutung wie weiter oben angegeben. Alle genannten Wirkstoffe und Applikationsbesonderheiten gelten wiederum in gleicher Weise wie für das mit Träger- und Trennschicht gebildete System.

Die Herstellung des Systems geschieht analog folgendermaßen:

Ein 150g Papier ($100-200\text{g/m}^2$), silikonisiert, dient als Substrat für den Druckvorgang, der in Form des Siebdruckverfahrens vorgenommen wird. Je nach Design des Systems sind unterschiedlich viele Druckschritte und Druckschablonen erforderlich. In der Regel beinhaltet das zuerst eingesetzte Druckmedium den Wirkstoff, wobei dieses Druckmedium selbsthaftend ausgestattet ist. Das danach eingesetzte Druckmedium bildet letztlich die Systemgröße aus. Es ist beispielsweise filmbildend gummiartig. Das

gesamte auf dem Substrat aufgetragene Druckbild kann durch eine später als Stützfolie dienende, abhäsiv ausgestattete Polypropylenfolie abgedeckt werden.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Transdermales therapeutisches System zur Abgabe von Wirkstoffen an ein Substrat, gekennzeichnet durch die Zusammensetzung des Systems aus einer mit einer Trennschicht (2) versehenen Trägerschicht (1) einer den Wirkstoff enthaltenen Filmschicht (3) und einer abhässig ausgerüsteten Schutzschicht (4), wobei die Trennschicht (2) aus einem Material besteht, dessen Verbund mit der Filmschicht (3) aufgehoben werden kann.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Filmschicht (3) durch einen oder mehrere Bedruckungsvorgänge auf der Trägerschicht (1) gebildet ist.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennschicht (2) eine wasserlösliche filmbildende Substanz enthält.
4. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennschicht (2) eine fettlösliche filmbildende Substanz enthält.
5. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennschicht (2) eine sowohl wasser- als auch fettlösliche filmbildende Substanz enthält.
6. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennschicht (2) eine durch Temperaturerhöhung über 40°C verflüssigbare Substanz ist.

7. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 3-6, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennschicht (2) eine Schichtdicke von 1-50 µm, vorzugsweise 5-20 µm aufweist.
8. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerschicht (1) aus einem porösen Material, vorzugsweise Papier besteht.
9. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerschicht (1) eine Schichtdicke von 20- 200 µm, vorzugsweise 100-150 µm aufweist.
10. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Filmschicht (3) ein Laminat darstellt.
11. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Einzelschichten in mindestens einem der Parameter Fläche, Schichtdicke und Zusammensetzung unterschiedlich sind und zumindest eine Schicht mindestens einen Wirkstoff beinhaltet.
12. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe in der Filmschicht in voneinander getrennten Bereichen eingebracht sind.
13. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Filmschicht (3) schutzschichtseitig selbstklebend ausgestattet ist.
14. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Filmschicht (3) eine oder mehrere filmbildende Polymere enthält.

15. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Filmschicht (3) eine Schichtdicke von 5-50 μm , vorzugsweise 5-20 μm besitzt.
16. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Filmschicht (3) in voneinander beabstandeten Abschnitten auf der Trägerschicht (1) verteilt ist.
17. Verfahren zur Herstellung flächenförmiger Systeme von geringer Applikationsdicke und hoher Flexibilität zur Abgabe von Wirkstoffen an die Haut, gekennzeichnet durch einen oder mehrere Druckverfahrensschritte.
18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß der erste Druckvorgang flächenmäßig die Größe des TTS determiniert.
19. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß einer der folgenden Druckvorgänge die Größe des Systems determiniert.
20. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß der die Größe des Systems bestimmende Druckvorgang teilweise oder vollständig auf einen abhäsiv ausgerüsteten oder mit lös- oder verflüssigbarer Trennschicht versehenen Träger erfolgt.
21. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Druckmedium die Rückschicht des fertigen TTS ausbildet.
22. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Druckmedium für die Bildung der mit der Haut in Berührung kommenden selbsthaftenden Matrixschicht geeignet ist.

23. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß ein Druckmedium einen oder mehrere Wirkstoffe beinhaltet.

24. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Druckschicht, die als Rückschicht des TTS ausgebildet ist, zwecks Kennzeichnung und/oder Farbgebung bedruckt wird.

25. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Druckschicht, die als Rückschicht des TTS ausgebildet ist, mit einer abhäsiiv ausgerüsteten Stützfolie versehen wird, deren abhäsiive Eigenschaft geringer ausgebildet ist als die des bedruckten Trägers.

FIG. 1

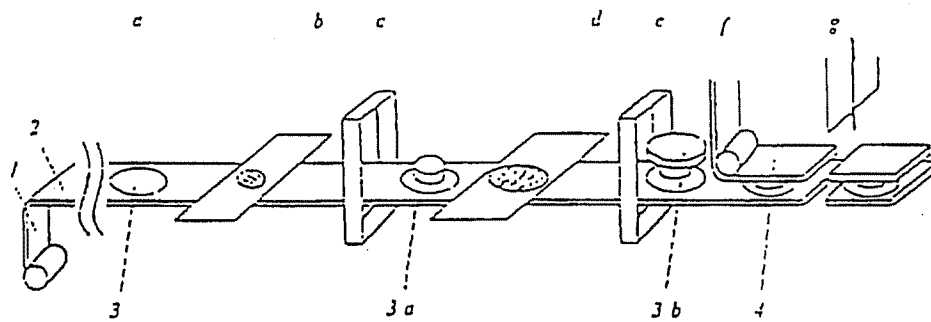
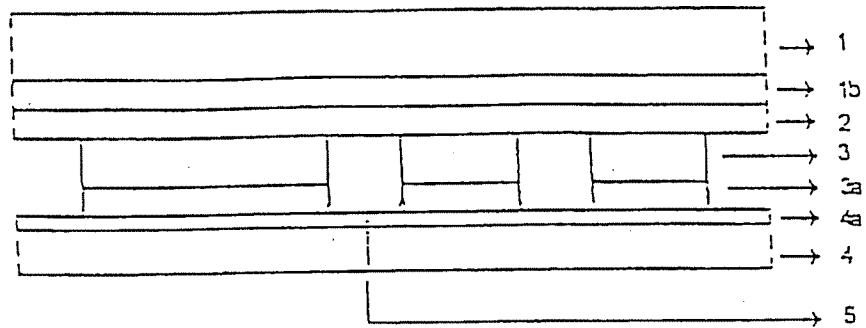


Fig. 2

FIG. 3

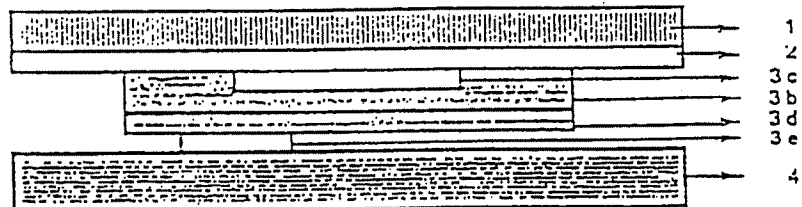
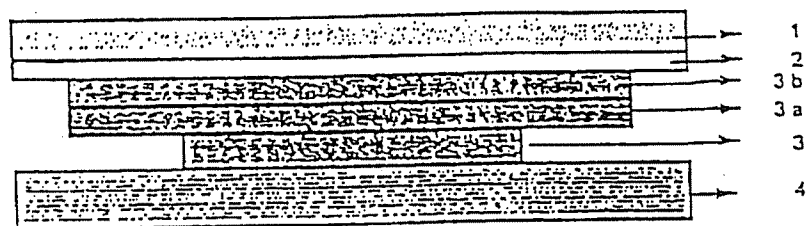


Fig. 4

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K9/70 A61M35/00 A61M37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 566 816 A (MLI ACQUISITION CORPORATION II) 27 October 1993 see abstract; claims 1,2,12; figures 1,5 -----	1,2

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 August 1997

Date of mailing of the international search report

21.08.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alvarez Alvarez, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/01252

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 566816 A	27-10-93	AU 2600792 A	28-10-93
		CA 2078961 A	22-10-93
		JP 8187295 A	23-07-96
		KR 9512180 B	14-10-95

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/70 A61M35/00 A61M37/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K A61M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 566 816 A (MLI ACQUISITION CORPORATION II) 27. Oktober 1993 siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1,2,12; Abbildungen 1,5 -----	1,2

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. August 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21.08.97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alvarez Alvarez, C

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 566816 A	27-10-93	AU 2600792 A	28-10-93
		CA 2078961 A	22-10-93
		JP 8187295 A	23-07-96
		KR 9512180 B	14-10-95
